

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

BMS-0015

CF

T 4/9/1

4/9/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

008698099

WPI Acc No: 1991-202119/199128

XRAM Acc No: C91-087458

Phenylimidazolidinedione derivs. prepns. - by reacting substd. halo-benzene with substd. hydantoin in presence of catalyst, esp. cuprous oxide, and opt. solvent, esp. ether

Patent Assignee: ROUSSEL-UCLAF (ROUS) ; HOECHST MARION ROUSSEL (HMRI)

Inventor: SEURON P; VARRAILLON D; SUERON P

Number of Countries: 029 Number of Patents: 025

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 436426	A	19910710	EP 90403725	A	19901221	199128 B
HU 55761	T	19910628				199131
AU 9068265	A	19910627				199133
CA 2032988	A	19910623				199136
FR 2656302	A	19910628	FR 8917046	A	19891222	199136
FI 9006366	A	19910623				199137
PT 96313	A	19910930				199142
ZA 9009648	A	19920226	ZA 909648	A	19901130	199213
CN 1052666	A	19910703				199215
JP 4103573	A	19920406	JP 90407176	A	19901210	199220
US 5166358	A	19921124	US 90629490	A	19901218	199250
HU 207301	B	19930329	HU 908416	A	19901221	199316
EP 436426	B1	19940615	EP 90403725	A	19901221	199423
DE 69009964	E	19940721	DE 609964	A	19901221	199429
			EP 90403725	A	19901221	
ES 2055382	T3	19940816	EP 90403725	A	19901221	199434
SU 1836356	A3	19930823	SU 4894040	A	19901221	199518
IL 96696	A	19950831	IL 96696	A	19901217	199543
IE 65510	B	19951101	IE 904142	A	19901116	199604
CZ 9006567	A3	19960814	CS 906567	A	19901221	199639
CZ 281655	B6	19961211	CS 906567	A	19901221	199706
SK 278447	B6	19970604	CS 906567	A	19901221	199733
SK 9006567	A3	19970604	CS 906567	A	19901221	199733
JP 2836041	B2	19981214	JP 90407176	A	19901210	199904
FI 103203	B1	19990514	FI 906366	A	19901221	199926
KR 173307	B1	19990201	KR 9021357	A	19901221	200038

Priority Applications (No Type Date): FR 8917046 A 19891222

Cited Patents: CH 166004; EP 91596; FR 2329276; US 2759002; US 3134663

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

EP 436426 A

Designated States (Regional): AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

ZA 9009648 A 12

JP 4103573 A 11

US 5166358 A 4 C07D-233/74

HU 207301 B C07D-233/58 Previous Publ. patent HU 55761

EP 436426 B1 F 9 C07D-233/74

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

DE 69009964 E C07D-233/74 Based on patent EP 436426

ES 2055382	T3	C07D-233/74	Based on patent EP 436426
SU 1836356	A3	3 C07D-233/72	
IL 96696	A	C07D-233/66	
IE 65510	B	C07D-233/74	
CZ 9006567	A3	C07D-233/74	
CZ 281655	B6	C07D-233/74	Previous Publ. patent CZ 9006567
SK 278447	B6	C07D-233/74	Previous Publ. patent SK 9006567
SK 9006567	A3	C07D-233/74	
JP 2836041	B2	4 C07D-233/72	Previous Publ. patent JP 4103573
FI 103203	B1	C07D-233/72	Previous Publ. patent FI 9006366
KR 173307	B1	C07D-233/74	

Abstract (Basic): EP 436426 A

Claimed is prepn. of phenylimidazolin-dione derivs. (I) of formula A-B, by reacting A-X with H-B for pref. at least 2 hrs. esp. at above 1 deg.C (pref. at least 150 deg.C) r1, R2, R3 = H, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, alkenyloxy, allynyloxy, or acyl, each contg. up to 7C, phenyl, phenoxy, nitro trifluoromethyl, or esterified carboxy; R4, R5, R6 = H, or 1-7C alkyl X = halogen, in the presence of a: a catalyst esp. a metal, metallic oxide or base e.g. Cu, cupric oxide, NaOH, KOH or pref. cuprous oxide, and b: opt. a solvent, e.g. an ether, e.g. phenyl oxide, diglyme, triglyme or DMSO. (8pp Dwg.No.0/0)

Abstract (Equivalent): EP 436426 B

New preparation process for products of formula (I) in which: R1, R2 and R3, identical or different, represent a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy, alkenyloxy or alkynyoxy radical, these radicals being linear or branched and containing at most 7 carbon atoms, or a phenyl, phenoxy, nitro, trifluoromethyl, acyl radical containing at most 7 carbon atoms or an esterified carboxy radical, R4, R5 and R6, identical or different, represent a hydrogen atom or a linear or branched alkyl radical containing at most 7 carbon atoms, characterised in that the product of formula (II) in which R1, R2 and R3 have the meaning indicated above and Hal represents a halogen atom, is reacted with the product of formula (III) in which R4, R5 and R6 have the meaning indicated above, the reaction taking place in the presence of a catalyst and optionally a solvent.

Dwg.0/0

Abstract (Equivalent): US 5166358 A

Prepn. of 1-phenyl-imidazoline-2,5-diones of formula (I) comprises reacting cpds. (II) with (III) at 100+ deg.C in presence of metal, metal oxide or salt catalyst and opt. a solvent. In formulae, R1-R3 are each H, 1-7C-alkyl or -alkoxy, 2-7C-alkenyl, -alkynyl, -alkenyloxy, -alkynyoxy, Ph, PhO, NO₂, CF₃ or 1-7C acyl or esterified carboxy; R4-R6 are each H, or 1-7C alkyl; hal is halogen.

Pref. one of R1-R3 is H, and the other two are 3-CF₃, and 4-NO₂; R4 is H and R5 and R6 are Me. (nibutamide). Pref. the reaction is at 200+ deg.C for 3+ hours with Cu₂O catalyst in triglyme.

ADVANTAGE - Improved process.

Dwg.0/0

Title Terms: PHENYL; IMIDAZOLINE; DI; ONE; DERIVATIVE; PREPARATION; REACT; SUBSTITUTE; HALO; BENZENE; SUBSTITUTE; HYDANTOIN; PRESENCE; CATALYST; CUPROUS; OXIDE; OPTION; SOLVENT; ETHER

Derwent Class: B03; E13

International Patent Class (Main): C07D-233/58; C07D-233/66; C07D-233/72; C07D-233/74

International Patent Class (Additional): A61K-031/415; B01J-023/04; B01J-023/72; C04D-000/00; C07B-061/00; C07D-233/70

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N) : B07-D09; E07-D09D; N01-A01; N02-D01

Chemical Fragment Codes (M2) :

01 F011 F012 F013 F014 F015 F017 F523 G010 G011 G012 G013 G014 G015
G016 G017 G019 G100 H2 H211 H212 H341 H342 H343 H541 H542 H543 H685
H689 H713 H716 H721 H722 H723 H731 H732 J011 J012 J013 J231 J232
J431 J432 J5 J522 J581 J582 J583 L9 L910 M111 M119 M121 M129 M141
M149 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M231 M232 M233
M240 M262 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M320 M321 M322 M323
M342 M344 M353 M373 M391 M392 M393 M413 M510 M521 M531 M532 M533
M540 M720 M903 M904 N203 N225 N261 N333 N441 N442 N513 N514
9128-06801-P

02 A429 A940 C108 C550 C730 C801 C802 C803 C804 C805 C807 M411 M903
M910

03 A111 A119 A429 A940 C730 C810 M411 M730 M903 Q421

Chemical Fragment Codes (M3) :

01 F011 F012 F013 F014 F015 F017 F523 G010 G011 G012 G013 G014 G015
G016 G017 G019 G100 H2 H211 H212 H341 H342 H343 H541 H542 H543 H685
H689 H713 H716 H721 H722 H723 H731 H732 J011 J012 J013 J231 J232
J431 J432 J5 J522 J581 J582 J583 L9 L910 M111 M119 M121 M129 M141
M149 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M231 M232 M233
M240 M262 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M320 M321 M322 M323
M342 M344 M353 M373 M391 M392 M393 M413 M510 M521 M531 M532 M533
M540 M720 M903 M904 N203 N225 N261 N333 N441 N442 N513 N514
9128-06801-P

02 A429 A940 C108 C550 C730 C801 C802 C803 C804 C805 C807 M411 M903
M910

03 A111 A119 A429 A940 C730 C810 M411 M730 M903 Q421

Derwent Registry Numbers: 1549-S

Generic Compound Numbers: 9128-06801-P

?



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Numéro de publication : 0 436 426 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : 90403725.6

(51) Int. Cl.⁵ : C07D 233/74, C07D 233/72

(22) Date de dépôt : 21.12.90

(30) Priorité : 22.12.89 FR 8917046

(72) Inventeur : Seuron, Patrick
20, rue de Nerville
F-69450 St. Cyr Au Mont d'Or (FR)
Inventeur : Varrailion, Daniel
Route de Trévoux
F-01600 Reyrieux (FR)

(43) Date de publication de la demande :
10.07.91 Bulletin 91/28

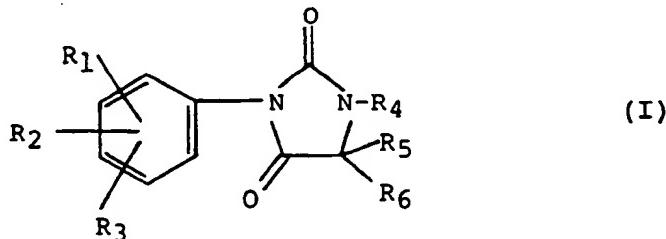
(74) Mandataire : Bourgouin, André et al
Département des Brevets ROUSSEL UCLAF
111, route de Noisy B.P. no 9
F-93230 Romainville (FR)

(64) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71) Demandeur : ROUSSEL-UCLAF
35, boulevard des Invalides
F-75007 Paris (FR)

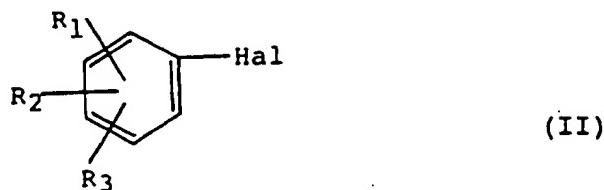
(54) Nouveau procédé de préparation de dérivés de la 1-phénylimidazolin 2,5-dione.

(57) Nouveau procédé de préparation des produits de formule (I) :



dans laquelle :

R₁, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent H, alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyoxy, phényle, phénoxy, nitro, trifluorométhyle, acyle ou carboxy estérifié,
R₄, R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent H, alkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir le produit de formule (II) :



dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, avec le produit de formule (III) :



EP 0 436 426 A1

dans laquelle R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence d'un catalyseur éventuellement d'un solvant.

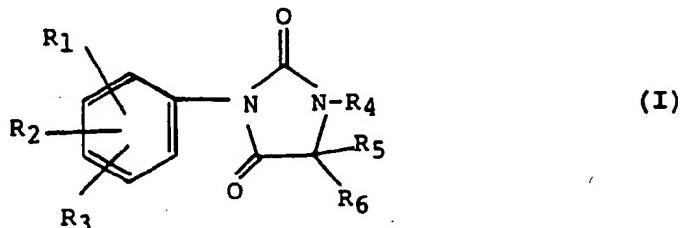
**NOUVEAU PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE LA 1-PHENYL IMIDAZOLINE
2,5-DIONE**

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de dérivés de la 1-phényl imidazoline 2,5-dione.

La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation des produits de formule (I) :

6

10



15

dans laquelle :

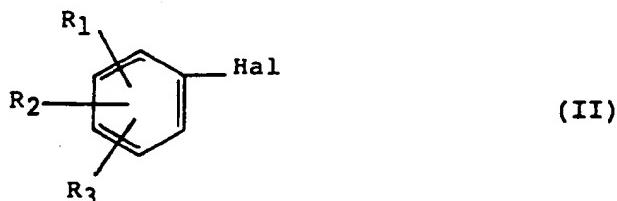
R₁, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy, alkényloxy ou alkynyoxy, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone ou un radical phényle, phénoxy, nitro, trifluorométhyle, acyle renfermant au plus 7 atomes de carbone ou un radical carboxy estérifié,

20

R₄, R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 7 atomes de carbone, caractérisé en ce que l'on fait réagir le produit de formule (II) :

25

30

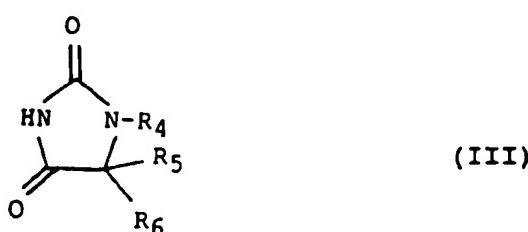


35

dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, avec le produit de formule (III) :

40

45



45

dans laquelle R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence d'un catalyseur et éventuellement d'un solvant.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

– le terme radical alkyle linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle, mais peut également représenter un radical n-butyle, is butyle, sec-butyle, t-butyle ou n-pentyle,

– le terme radical alkényle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical vinyle, allyle, 1-propényle, butényl ou pentényle,

– le terme radical alkynyle linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical éthynyle, propargyle, buty-

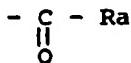
nyle ou pentynyle,

– le terme radical alkyloxy linéaire ou ramifié désigne de préférence les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propoxy ou is propoxy, mais peut également représenter un radical butyloxy linéaire, secondaire ou tertiaire ou un radical n-pentyloxy,

5 – le terme radical alkényloxy linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical allyloxy, 1-butényleoxy ou pentényleoxy,

– le terme radical alkynyoxy linéaire ou ramifié désigne de préférence un radical propargyloxy, butynyleoxy ou pentynyleoxy.

Les radicaux acyles que peuvent représenter R₁, R₂ et R₃ peuvent notamment être représentés par la formule :

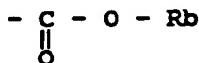


15

dans laquelle Ra représente

un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone ou un radical phényle. Les radicaux carboxy estérifiés que peuvent représenter R₁, R₂ et R₃ peuvent notamment être représentés par la formule :

20



25

dans laquelle Rb représente

un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone.

Dans les deux cas les radicaux alkyle peuvent prendre les valeurs indiquées ci-dessus.

– le terme radical acyle ayant renfermant au plus 7 atomes de carbone désigne de préférence un radical acétyle, propionyle, butyrole ou benzoyle, mais également un radical valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle,

30 – le terme radical carboxy estérifié désigne de préférence un groupe alkyloxy inférieur carbonyle tel que méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou aryloxycarbonyle tel que benzoyloxycarbonyle.

La présente invention a tout particulièrement pour objet le procédé de préparation, tel que défini ci-dessus, du produit de formule (I) dans laquelle l'un des substituants R₁, R₂ et R₃ représente un atome d'hydrogène et les deux autres représentent un radical trifluorométhyle et un radical nitro respectivement en position 3 et en position 4 sur le cycle phényle,

35 R₄ représente un atome d'hydrogène et R₅ et R₆, identiques, représentent un radical méthyle.

Un procédé de préparation de ce composé qui est connu sous la Dénomination Commune Internationale NILUTAMIDE et la marque ANANDRON, est décrit dans le brevet français 2 329 276. En ce qui concerne les produits de formule (II), le terme Hal désigne de préférence un atome de chlore, mais peut aussi représenter un atome de brome ou d'iode.

40 Le rôle du catalyseur est vraisemblablement de piéger l'halogénure d'hydrogène qui se dégage et ainsi de faciliter la réaction de condensation du produit de formule (II) avec le produit de formule (III) pour donner le produit recherché.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est un métal sous forme native ou oxydée ou une base.

Le catalyseur utilisé peut être un métal sous forme native, sous forme d'oxyde métallique ou encore sous forme de sels métalliques. Le catalyseur peut également être une base. Quand le catalyseur utilisé est un métal, ce métal peut être du cuivre ou du nickel.

45 Les sels métalliques peuvent être un chlorure ou un acétate.

Quand le catalyseur est une base, cette base peut être par exemple la soude ou la potasse.

Quand le catalyseur utilisé est une base, du diméthylsulfoxyde peut, si désiré, être ajouté au milieu réactionnel.

50 L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est choisi parmi l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le cuivre sous forme native et un base telle que la soude ou la potasse.

Le cuivre sous forme native utilisé comme catalyseur est préférentiellement sous forme de poudre.

55 L'invention a particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est l'oxyde cuivreux.

Le solvant utilisé est préférentiellement choisi parmi des éthers à haut point d'ébullition tels que, par exemple, l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme et le diméthylsulfoxyde mais peut être également, par exemple, une huile à haut point d'ébullition telle que la paraffine ou la vaselin.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un solvant de type éther tel que l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme ou le diméthylsulfoxyde.

L'invention a tout particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le solvant utilisé est l'oxyde de phényle ou le triglyme.

Le procédé de préparation du produit recherché défini ci-dessus peut être réalisé sous pression ou à la pression atmosphérique, à une température préférentiellement élevée.

L'invention a ainsi pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée à une température supérieure à 100°C et de préférence supérieure à 150°C.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée pendant plus de 2 heures.

L'invention a très précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'oxyde cuivreux, dans le triglyme, à une température supérieure ou égale à 200°C et pendant plus de 3 heures.

Les produits de départ de formules (II) et (III), sur lesquels s'exerce le procédé, objet de l'invention, pour l'obtention des produits de formule (I), sont connus et disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier.

La préparation de produits de formule (III) est décrite notamment dans les publications suivantes :

– Zhur. Préklad. Khim. 28, 969-75 (1955) (CA 50, 4881a, 1956)

– Tétrahédron 43, 1753 (1987)

– J. Org. 52, 2407 (1987)

– Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)

– J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981)

ou dans les brevets :

– allemand DRP 637.318 (1935)

– européen EP 0.130.875

– japonais JP 81.121.524.

Les produits de formule (III) qui sont des dérivés de l'hydantoïne sont largement utilisés et cités dans la littérature comme par exemple dans les articles suivants :

– J. Pharm. Pharmacol., 67, Vol. 19 (4), p. 209-16 (1967)

– J. Chem. Soc., 74, (2), p. 219-21 (1972)

– Khim. Farm. Zh., 87, Vol. 1 (5) p. 51-2

– Brevet allemand 2.217.914

– Brevet européen 0.091.596

– J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 74 (2) p. 48, p. 219-21.

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione

Dans 383,52 millilitres d'oxyde de phényle, on introduit :

225, 60 grammes de 2-nitro 5-chloro trifluorométhylbenzène, décrit par exemple dans le brevet allemand DRP 637-318 (1935) et commercialisé par Hoechst R, 128, 10 grammes de 5,5-diméthyl hydantoïne décrit par exemple dans Beil 24, 289 ou Fieser 7, 126 et commercialisé par Aldrich R, et 198, 53 grammes d'oxyde cuivreux

Le mélange est porté à 200°C pendant 24 heures puis refroidi à 20°C et filtré. Le résidu obtenu est rincé à l'oxyde de phényle puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase acétate d'éthyle est concentrée à sec sous pression réduite à 60°C puis reprise par du dichloroéthane ammoniaqué et les cristaux obtenus sont séchés à 60°C pour donner 66, 55 grammes de produit brut qui, après purification dans l'éthanol aqueux, donne 62, 55 grammes de produit purifié.

Exemple 2 : 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazole 2,5-dione

Dans 282 millilitres de triglyme, on introduit :

112, 8 grammes de 2-nitro 5-chloro trifluorométhylbenzène,

64, 1 grammes d 5,5-diméthyl hydantoïne
et 33, 5 grammes d'oxyde cuivreux.

Le mélange est porté à environ 215°C ± 5°C pendant 4 heures puis refroidi à 20°C et filtré. La solution triglyme est récupérée et à cette solution de triglyme (1V) sont ajoutés de l'ammoniaque 22 Bé (1V), du toluène (1V) et de l'eau déminéralisée (4V), cette solution est alors agitée à 20°C pendant 15 minutes, puis refroidie à environ -10°C et agitée de nouveau à -10°C. Après lavage et séchage, on obtient 47, 6 grammes du produit recherché.

Exemple 3 : 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione

Dans 100 millilitres de diméthylsulfoxyde, 12, 80 grammes de 5, 5-diméthyl hydantoïne et 6, 28 grammes de potasse sous forme d'écaillles, on introduit à 20°C sous agitation :

30 millilitres de diméthylsulfoxyde, et 24, 8 grammes de 2-nitro 5-chloro trifluorométhylbenzène.

Le mélange est porté à 110°C pendant un temps variable de 3 à 18 heures.
Le produit est caractérisé et dosé par chromatographie sur couche mince.

Exemple 4 : 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione

A 96, 10 grammes de 5,5-diméthyl hydantoïne et 170, 86 grammes de 2-nitro 5-chloro trifluorométhylbenzène, sont ajoutés 71, 5 grammes de cuivre sous forme de poudre.

Le mélange est porté à 200°C pendant environ 21 heures, la pression étant maintenue à 450 millibares puis refroidi à 20°C et repris dans 480 millilitres d'éthanol.

Le produit est caractérisé et dosé par chromatographie sur couche mince de la solution éthanolique.

Exemple 5 : 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitrophényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione

Dans 288 millilitres d'oxyde de phényle, on introduit :

96, 10 grammes de 5,5-diméthyl hydantoïne,

170, 86 grammes de 2-nitro 5-chloro trifluorométhylbenzène, et 89, 40 grammes d'oxyde cuivreux.

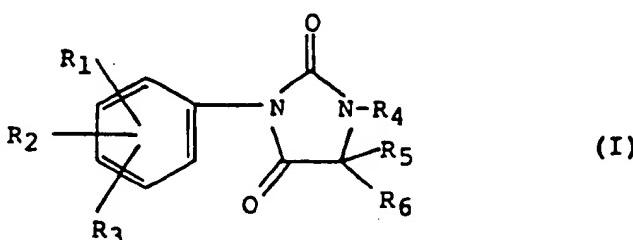
Le mélange est porté à 190°C pendant environ 23 heures puis refroidi à 20°C et filtré.

Le résidu obtenu est caractérisé dans le filtrat d'oxyde de phényle par chromatographie sur couche mince.

Les résultats analytiques obtenus pour ces 5 exemples sont identiques à ceux obtenus et indiqués dans le brevet français 2 329 276.

Revendications

1. nouveau procédé de préparation des produits de formule (I) :

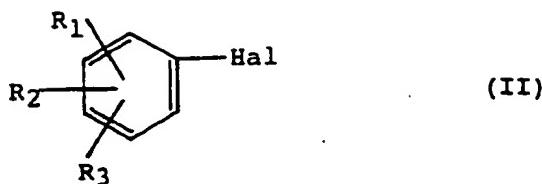


dans laquelle :

R₁, R₂ et R₃, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkyloxy, alkényloxy ou alkynyoxy, ces radicaux étant linéaires ou ramifiés et renfermant au plus 7 atomes de carbone ou un radical phényle, phén oxy, nitro, trifluorométhyl, acyle renfermant au plus 7 atomes de carbon ou carboxy estérifié,

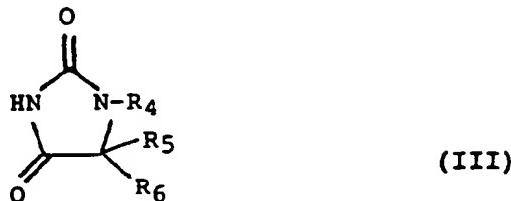
R₄, R₅ et R₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 7 atomes d carbone, caractérisé en ce que l'on fait réagir le produit de formule (II) :

5



10 dans laquelle R₁, R₂ et R₃ ont la signification indiquée ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène,
avec le produit de formule (III) :

15



20

dans laquelle R₄, R₅ et R₆ ont la signification indiquée ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence d'un catalyseur et éventuellement d'un solvant.

25

2. Procédé de préparation, selon la revendication 1, des produits de formule (I) dans laquelle l'un des substituants R₁, R₂ et R₃ représente un atome d'hydrogène et les deux autres représentent un radical trifluorométhyle et un radical nitro respectivement en position 3 et en position 4 sur le cycle phényle, R₄ représente un atome d'hydrogène et R₅ et R₆, identiques, représentent un radical méthyle.

30

3. Procédé tel que défini à la revendication 1 ou 2 dans lequel le catalyseur est un métal sous forme native ou oxydée ou une base.

4. Procédé tel que défini aux revendications 1 à 3 dans lequel le catalyseur est choisi parmi l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le cuivre sous forme native et une base telle que la soude ou la potasse.

35

5. Procédé tel que défini aux revendications 1 à 4 dans lequel le catalyseur est l'oxyde cuivreux.

6. Procédé tel que défini aux revendications 1 à 5 caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un solvant de type éther tel que l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme ou le diméthylsulfoxyde.

40

7. Procédé tel que défini aux revendications 1 à 6 dans lequel le solvant utilisé est l'oxyde de phényle ou le triglyme.

8. Procédé tel que défini aux revendications 1 à 7 caractérisé en ce que la réaction est réalisée à une température supérieure à 100°C et de préférence supérieure à 150°C.

45

9. Procédé tel que défini aux revendications 1 à 8 caractérisé en ce que la réaction est réalisée pendant plus de 2 heures.

50

10. Procédé tel que défini aux revendications 1 et 2 caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'oxyde cuivreux, dans le triglyme, à une température supérieure ou égale à 200°C et pendant plus de 3 heures.

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 90 40 3725

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)						
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée							
A	US-A-3 134 663 (HARRY KROLL (GEIGY CHEMICAL CORP.)) ---		C 07 D 233/74 C 07 D 233/72						
A	US-A-2 759 002 (W.J. CLOSE (ABBOTT LABORATORIES)) ---								
A	CH-A- 166 004 (CHEMISCHE FABRIK VORMALS SANDOZ) ---								
D,A	EP-A-0 091 596 (CELAMERCK) ---								
D,A	FR-A-2 329 276 (ROUSSEL-UCLAF) -----								
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)						
			C 07 D 233/00						
<p>Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Lieu de la recherche</td> <td style="width: 33%;">Date d'achèvement de la recherche</td> <td style="width: 34%;">Examinateur</td> </tr> <tr> <td>LA HAYE</td> <td>28-03-1991</td> <td>DE BUYSER I.A.F.</td> </tr> </table>				Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	LA HAYE	28-03-1991	DE BUYSER I.A.F.
Lieu de la recherche	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur							
LA HAYE	28-03-1991	DE BUYSER I.A.F.							
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinents à lui seul Y : particulièrement pertinents en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrête-plan technologique : divulgation non-dérite P : document intercalaire									
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant									